

NOVEL PHTHALIDE DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION**Publication number:** JP1199958**Publication date:** 1989-08-11**Inventor:** OGAWA YOSHIMITSU; CHIN MASAO; HOSAKA KUNIO; KUBOTA KIYOSHI**Applicant:** TSUMURA & CO**Classification:****- international:** C07D307/88; A61K31/34; A61K31/343; A61P43/00; C07D307/00; A61K31/34; A61K31/343; A61P43/00; (IPC1-7): A61K31/34; C07D307/88**- european:****Application number:** JP19870182228 19870723**Priority number(s):** JP19870182228 19870723[Report a data error here](#)**Abstract of JP1199958**

NEW MATERIAL: A compound of formula I (R1 is H, methoxy, when R2 is n- butyl, R2' is H; when R is H, R2' is n-butyl; where the case where R2 is H and R2' is n-butyl is excluded). **EXAMPLE:** (R)-(+)-3-Butyliophthalide. **USE:** A drug having an action to inhibit prostaglandin F2alpha. **PREPARATION:** A compound of formula II (R3 is n-butyl) is reduced using an asymmetric reducing agent such as an optically active phosphine-rhodium complex) in a solvent such as THF at a temperature lower than -78 deg.C to give a compound of formula I. The compound of formula II is obtained by allowing commercially available phthalic or 3-methoxyphthalic anhydride to react with an alkylcadmium reagent, in an organic solvent and methylating the carboxyl group of the product.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑯ 公開特許公報 (A)

平1-19958

⑤Int. Cl. 4

C 07 D 307/88
// A 61 K 31/34

識別記号

AEL

府内整理番号

7252-4C

④公開 平成1年(1989)8月11日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全8頁)

⑤発明の名称 新規なフタリド誘導体およびその製造方法

⑥特 願 昭62-182228

⑦出 願 昭62(1987)7月23日

⑧発明者 小川 義光 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村順天堂内

⑨発明者 陳政雄 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村順天堂津村研究所内

⑩発明者 穂坂邦男 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村順天堂津村研究所内

⑪発明者 久保田潔 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村順天堂津村研究所内

⑫出願人 株式会社ツムラ 東京都中央区日本橋3丁目4番10号

明細書

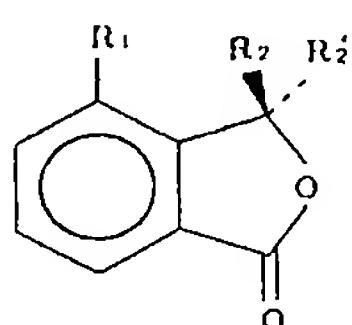
(2)式Ⅱ

1. 発明の名称

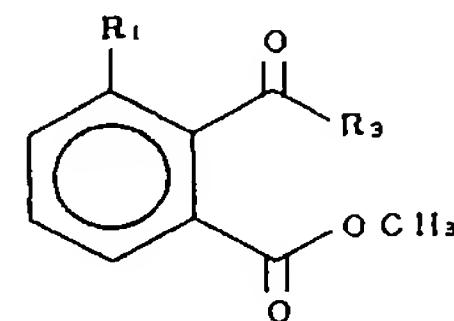
新規なフタリド誘導体およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

(1)式 I



I



II

(式中、R1は水素原子またはメトキシ基を示し、R3はn-ブチル基を示す。)

で表される化合物を不斉還元試薬によって、還元することを特徴とする式 I

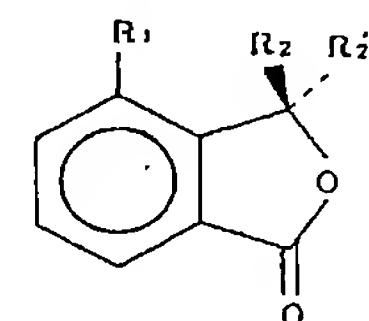
(式中、R1は水素原子またはメトキシ基を示し、R1がn-ブチル基のときR2'は水素原子を示し、R1が水素原子のときR2'はn-ブチル基を示す。)

ただし、R1およびR2'が水素原子であり、R2'がn-ブチル基である場合を除く。)

で表されるフタリド誘導体。

(式中、R1は水素原子またはメトキシ基を示し、R1がn-ブチル基のときR2'は水素原子を示し、R1が水素原子のときR2'はn-ブチル基を示す。)

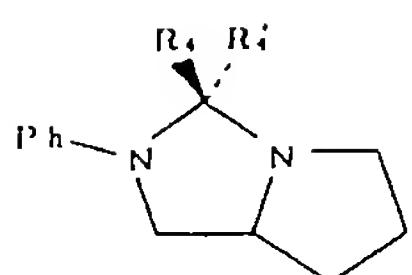
ただし、R1およびR2'が水素原子であり、R2'がn-ブチル基である場合を除く。)



I

で表されるフタリド誘導体の製造方法。

(3)式Ⅲ

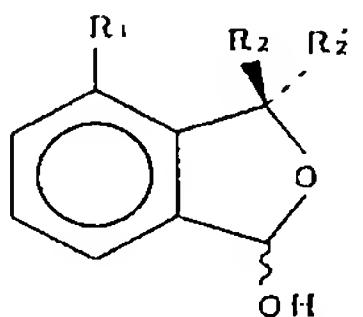


Ⅲ

(R₁が  のときR₂は水素原子を示し、

R₁が水素原子のときR₂は  を示し、R₁は水素原子またはメトキシ基を示す。)

で表される化合物に塩基の存在下、n-ブチルアルデヒドを作用させ、さらに酸を作用させて、式Ⅳ

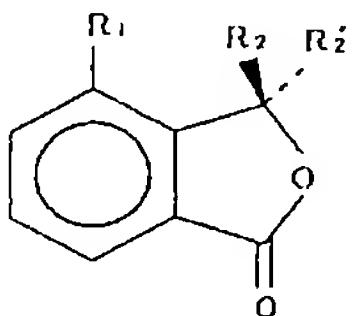


Ⅳ

加川芎辛夷等に配剤されている漢薬である。

本発明者等は、この川芎に含まれる成分の一つであるフタリドに着目し、鋭意研究を重ねた結果、プロスタグランジンF₂α阻害作用を有するフタリド誘導体の合成に成功し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、式Ⅰ

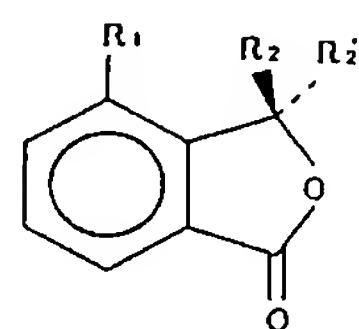


Ⅰ

(式中、R₁は水素原子またはメトキシ基を示し、R₁がn-ブチル基のときR₂は水素原子を示し、R₁が水素原子のときR₂はn-ブチル基を示す。)

ただし、R₁およびR₂が水素原子であり、R₁がn-ブチル基である場合を除く。)で表される化合物(以下、式Ⅰの化合物という)、およびその製造方法である。

(R₁、R₂およびR₂'は上記と同様の意義を示す)で表される化合物を得、これを酸化することを特徴とする式Ⅰ



Ⅰ

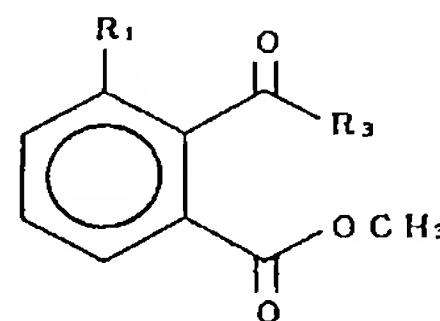
(式中、R₁は水素原子またはメトキシ基を示し、R₁がn-ブチル基のときR₂'は水素原子を示し、R₁が水素原子のときR₂'はn-ブチル基を示す。)で表されるフタリド誘導体の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、プロスタグランジンF₂α阻害作用を有し、医薬品として有用な新規なフタリド誘導体に関するものである。

セリ科の植物センキユウ(*Cnidium officinale* MAKINO)の根茎である川芎(*Cnidii Rhizoma*)は、中枢抑制作用、筋弛緩作用、抗血栓作用等が知られており、漢方薬である温経湯、温清飲、葛根湯

式Ⅰの化合物は、式Ⅱ



Ⅱ

(式中、R₁は水素原子またはメトキシ基を示し、R₂はn-ブチル基を示す。)

で表される化合物を不斉還元試薬によって、還元することにより得ることができる。

原料となる式Ⅱの化合物は、市販の無水フタル酸または無水3-メトキシフタル酸に有機溶媒中、アルキルカドミウム試薬を反応させることにより、2-バレリル安息香酸、3-メトキシ-2-バレリル安息香酸とし、さらにカルボキシル基をメチル化することにより得ることができる。使用する有機溶媒の具体例としては、無水ジエチルエーテル、無水テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類が挙げられる。また、アルキルカドミウ

ム試薬は、n-ブチルクロリド、n-ブチルプロミド、n-ブチルヨージド等のハロゲン化アルキルに金属マグネシウムを反応させて得たグリニヤール試薬と塩化カドミウムを反応させることにより得ることができる。反応温度は室温から使用する溶媒の沸点程度まで加熱することが好ましい。

カルボキシル基をメチル化する場合は、アセトン、ジオキサン等の有機溶媒中、塩基の存在下、ヨウ化メチル、ジメチル硫酸等のメチル化剤を作用させることにより達成できる。使用する塩基の具体例としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、反応温度は、室温から使用する溶媒の沸点程度まで加熱することが好ましい。

以下に、式Ⅱの化合物の製造の具体例を示す。

具体例 1

マグネシウム 3.08 g を容器に入れてアルゴン置換した後、室温で n-ブチルプロミド 18.2 ml の無水エーテル (150 ml) 溶液を滴下し、グリニヤール試薬を調製した。この溶液に氷冷下、無水

を得た。これをフラッショナルクロマトグラフィー (シリカゲル 230-400 メッシュ、約 300 g; 径 6.5 cm、長さ 20 cm; 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4:0.2 kg/cm²) に付し、70 ml ずつ分取して 10 番目から 20 番目のフラクションを合併し、無色油状物質の 2-バレリル安息香酸メチル 6.49 g を得た (収率 71 %)。

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{cm}^{-1}}$:

2956, 2872, 1726, 1700,
1596, 1574, 1434, 1282,
1206, 1130, 1096, 1078,
968, 760, 708

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.94 (3 H, t, $J = 7.3$ Hz),
1.40 (2 H, tq, $J = 7.3, 7.3$ Hz),
1.72 (2 H, tt, $J = 7.3, 7.5$ Hz),
2.80 (2 H, t, $J = 7.5$ Hz),
7.35 (1 H, dd, $J = 1.5, 7.3$ Hz),

塩化カドミウム 13.15 g を少量ずつ加えた後、45 分間加熱還流した。次いで、この溶液を室温にもどし無水エーテル 350 ml を加えた後、氷冷下無水フタル酸 10.0 g を少量ずつ加えて室温で 30 分間搅拌し、さらに 5 時間加熱還流した。この反応液に氷冷下 10 % 塩酸を加え、エーテルで抽出 (100 ml × 2)、エーテル層を 10 % 水酸化ナトリウムで抽出 (100 ml)、氷冷下 5 % 塩酸で酸性とした後、さらにエーテルで抽出 (400 ml × 2)、水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して、無色油状物質の 2-バレリル安息香酸 10.88 g を得た (収率 78 %)。

次に、この 2-バレリル安息香酸 8.54 g にジオキサン 30 ml および 2.5 % 水酸化ナトリウム水溶液 7.3 ml を加えて溶解させた後、ジメチル硫酸 4.32 ml を滴下して室温で 10 分間搅拌し、さらに 30 分間加熱還流した。この反応液に水を加え、エーテルで抽出 (300 ml × 2)、5 % 水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄色油状物質

7.48

(1 H, ddd, $J = 1.5, 7.3, 7.3$ Hz),

7.56

(1 H, ddd, $J = 1.5, 7.3, 7.3$ Hz),

7.89 (1 H, dd, $J = 1.5, 7.3$ Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 220 (2, M⁺),

189 (7), 178 (37),

163 (100), 146 (24),

135 (5), 85 (31),

83 (46)

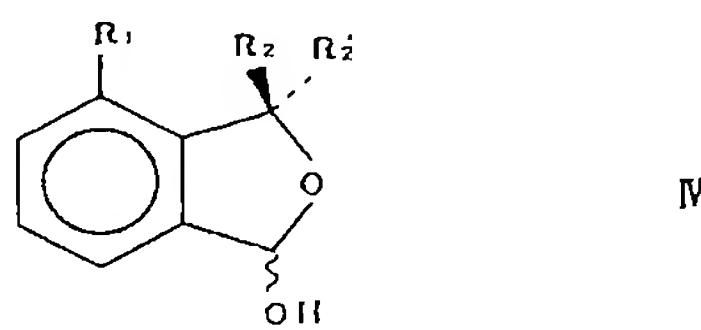
上記のようにして得た式Ⅱの化合物を不斉還元試薬によって還元することにより式Ⅰの化合物を得る。不斉還元試薬としては、光学活性ホスファノ-ロジウム錯体、修飾ニッケル、修飾水素化アルミニウムリチウム等が挙げられるが、さらに具体的に、光学活性ホスファノ-ロジウム錯体としては、[Rh((R,S)-BPPFOH)]ClO₄、[Rh(BPPM)Cl] 等が挙げられ、修飾ニッケル

としては光学活性酒石酸と臭化ナトリウムで修飾したラネーニツケル触媒、光学活性酒石酸で修飾したニツケル・バラジウム・ケイソウ土触媒等が挙げられ、修飾水素化アルミニウムリチウムとしては水素化アルミニウムリチウムを(-)-N-メチルエフェドリン、(+)-N-メチルエフェドリン、(S)-2-(2,6-キシリジノメチル)ピロリジン、(R)-2-(2,6-キシリジノメチル)ピロリジン、S-(-)-2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチルまたはR-(+)-2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチル等で部分分解して修飾した還元剤等が挙げられる。

使用する溶媒としては、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類が挙げられ、反応温度は、-78°C以下に冷却することが適当である。

反応終了後は、フラッシュカラムクロマトグラフィー、再結晶等の一般的な精製手法により、式Iの化合物を得ることができる。カラムクロマトグラフィーの粗体としては、シリカゲル等が挙げられ、溶出溶媒としては、酢酸エチル、n-ヘキサ

式IV

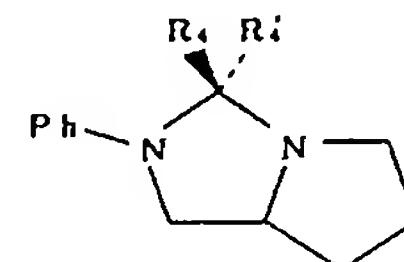


(R₁、R₂、R₂'は上記と同様の意義を示す)で表される化合物を得、これを酸化することによっても得ることができる。

原料となる式IIIの化合物は、ベンズアルデヒドまたはm-アニスアルデヒドに非水溶性の有機溶媒中、(S)-(+)-2-(アニリノメチル)ピロリジンまたは(R)-(-)-2-(アニリノメチル)ピロリジンを反応させることによって得ることができる。使用する有機溶媒の具体例としては、脱水反応であるので、水が混在すると原料にもどってしまうため非水溶性の塩化メチレン、ベンゼン、クロロホルム等が挙げられる。反応温度は、室温から使用する溶媒の沸点程度まで加熱するのが好ましい。反応終了後は、抽出、乾燥、溶媒除去、再結晶

シ、クロロホルムまたはベンゼン等の有機溶媒を単独で、あるいはそれら2種以上の混合溶媒を用いることができる。また、再結晶の際の溶媒としては、上記と同様の溶媒を用いることができる。

また、式Iの化合物は、式III



(R₁が のときR₂'は水素原子を示し、

R₁が水素原子のときR₂'は を示し、R₂は水素原子またはメトキシ基を示す。)で表される化合物に塩基の存在下、n-ブチルアルデヒドを作用させ、さらに酸を作用させて、

等の通常用いられる一般的な精製手法により式IIIの化合物を得る。

以下に、式IIIの化合物の製造の具体例を示す。

具体例2

m-アニスアルデヒド2.0g、(S)-(+)-(アニリノメチル)ピロリジン2.59gおよび無水ベンゼン20mlを混合してアルゴン置換した後、連続的脱水を伴いながら3時間加熱還流した。この反応液の溶媒を減圧除去し、エーテルから再結晶して、無色針状晶の(-)-3-(3-メトキシフェニル)-2-フェニル-1,5,6,7-テトラヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール3.95gを得た(收率91%)。

比旋光度: $[\alpha]_D = 9.81^\circ$ ($c = 0.7, \text{CHCl}_3$)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{cm}^{-1}}$:

3 0 3 2 , 2 9 6 4 , 2 9 4 0 , 2 8 8 0 ,
2 8 2 0 , 1 6 0 2 , 1 5 0 4 , 1 4 8 2 ,
1 4 5 4 , 1 3 6 8 , 1 3 5 6 , 1 3 1 2 ,
1 2 7 8 , 1 2 3 2 , 1 1 8 6 , 1 1 3 6 ,
1 1 0 8 , 1 0 4 2 , 9 9 4 , 9 4 2 ,

8 8 8, 7 7 8, 7 5 2, 6 8 8

1 6 0 (1 1), 1 3 4 (1 7).

プロトン核磁気共鳴スペクトル

7 7 (1 5)

(δ ppm in CDCl₃):

1.70 - 2.20 (4 H, m).
 2.78 (1 H, dd, J = 18, 9 Hz).
 3.21 (1 H, dd, J = 9, 9 Hz).
 3.33 (1 H, m).
 3.72 (1 H, dd, J = 7, 7 Hz).
 3.76 (3 H, s). 3.89 (1 H, m).
 5.28 (1 H, s).
 6.45 (2 H, d, J = 8 Hz).
 6.65 (1 H, dd, J = 7, 7 Hz).
 6.78 (1 H, dd, J = 2, 8 Hz).
 6.88 (1 H, d, J = 2 Hz).
 6.91 (1 H, d, J = 8 Hz).
 7.12 (1 H, d, J = 7 Hz).
 7.18 (dd, J = 8, 8 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 294 (37, M⁺).
 225 (9). 189 (100).

の有機溶媒を単独で、あるいはそれら2種以上の混合溶媒を用いることができる。また、再結晶の際の溶媒としては、上記と同様の溶媒を用いることによって式IVの化合物を得る。

次に、この式IVの化合物を酸化する。使用する酸化剤の具体例としては、酸化銀、ピリジウムクロロクロメート等が挙げられ、使用する溶媒の具体例としては水、メタノール、エタノール、塩化メチレン等が挙げられる。反応温度としては室温程度が好ましい。反応終了後は、フラツシユカラムクロマトグラフィー、再結晶等の一般的な精製手法により、式Iの化合物を得ることができる。カラムクロマトグラフィーの担体としては、シリカゲル等が挙げられ、溶出溶媒としては、酢酸エチル、n-ヘキサン、クロロホルムまたはベンゼン等の有機溶媒を単独で、あるいはそれら2種以上の混合溶媒を用いることができる。また、再結晶の際の溶媒としては、上記と同様の溶媒を用いることによって式Iの化合物を得る。

上記のようにして得た式IIIの化合物を有機溶媒中、塩基の存在下、n-バレルアルデヒドを作用させる。使用する有機溶媒としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメチルエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類が挙げられ、塩基の具体例としては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられる。さらに、これに酸を作用させて式IVの化合物とする。酸の具体例としては希塩酸、希硝酸、希硫酸等の鉱酸が挙げられ、反応温度は、-100°C~室温程度が適当である。反応終了後は、フラツシユカラムクロマトグラフィー、再結晶等の一般的な精製手法により、式IVの化合物を得ることができる。カラムクロマトグラフィーの担体としては、シリカゲル等が挙げられ、溶出溶媒としては、酢酸エチル、n-ヘキサン、クロロホルムまたはベンゼン等

以下に式Iの化合物の製造の実施例を示す。

実施例1

水素化リチウムアルミニウム7.5mgをアルゴン置換し、無水エーテル3mlを加え10分間搅拌した後、室温で(-)-N-メチルエフエドリン368mgの無水エーテル(6ml)溶液を加え30分間搅拌し、次いでN-エチルアニリン0.52mlの無水エーテル(4ml)溶液を加えて1時間搅拌した。この溶液に-80°Cで実施例1で得た2-バレリル安息香酸メチル234mgの無水エーテル(5ml)溶液を滴下した後、-80°Cで3時間搅拌した。この反応液に-80°Cで10%塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出(5.0ml×2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して茶色油状物質を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メッシュ、約7.5g; 径3.5cm, 長さ15cm; クロロホルム; 0.2kg/cm²)に付し、3.0mlずつ分取して9番目から13番目のフラクションを合併し、無色油状物質の(R)-(+)-3-ブチルフタリド

130 mgを得た(收率 62%)。

77(69)

比旋光度: $[\alpha]_D +34.3^\circ (c = 1.5, \text{CHCl}_3)$ 赤外線吸収スペクトル $\nu \text{ cm}^{-1}$:

2956, 2932, 2864, 1764,
 1614, 1468, 1346, 1284,
 1212, 1114, 1062, 1014,
 984, 918, 742, 694

プロトン核磁気共鳴スペクトル

 $(\delta \text{ ppm in } \text{CDCl}_3)$:

0.91 (1H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$),
 1.20 - 2.13 (6H, m),
 5.48 (1H, dd, $J = 4.2, 7.8 \text{ Hz}$),
 7.44 (1H, dd, $J = 1.0, 7.4 \text{ Hz}$),
 7.52 (1H, dd, $J = 7.4, 7.6 \text{ Hz}$),
 7.67
 (1H, ddd, $J = 1.0, 7.6, 7.6 \text{ Hz}$),
 7.93 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

マススペクトル:

$M/Z (\%)$ 190 (43, M^+),
 133 (100), 105 (89).

13番目のフラクションを合併し、無色油状物質の(S)-(−)-3-ブチルフタリド 18 mgを得た(收率 30%)。

比旋光度: $[\alpha]_D -49.3^\circ (c = 0.4, \text{CHCl}_3)$ 赤外線吸収スペクトル $\nu \text{ cm}^{-1}$:

2956, 2932, 2864, 1764,
 1614, 1468, 1346, 1284,
 1212, 1114, 1062, 1014,
 984, 918, 742, 694

プロトン核磁気共鳴スペクトル

 $(\delta \text{ ppm in } \text{CDCl}_3)$:

0.91 (1H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$),
 1.20 - 2.13 (6H, m),
 5.48 (1H, dd, $J = 4.2, 7.8 \text{ Hz}$),
 7.44 (1H, dd, $J = 1.0, 7.4 \text{ Hz}$),
 7.52 (1H, dd, $J = 7.4, 7.6 \text{ Hz}$),
 7.67
 (1H, ddd, $J = 1.0, 7.6, 7.6 \text{ Hz}$),
 7.93 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

実施例 2

水素化リチウムアルミニウム 39 mgをアルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン 0.7 mlを加えた後、0 °Cで無水エタノール 14.5 mlを加え30分間搅拌した後、S-(−)-2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチル 300 mgの無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え室温で1時間搅拌した。この溶液を−80 °Cに冷却し、具体例1で得た2-バレリル安息香酸メチル 68 mgの無水テトラヒドロフラン (0.3 ml) 溶液を滴下した後、−80 °Cで2.5時間搅拌した。この反応液に−80 °Cで2N塩酸を加えた後、エーテルで抽出 (50 ml × 2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して白色固体を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230 - 400 メッシュ、約 75 g; 径 3.5 cm、長さ 15 cm; クロロホルム; 0.2 kg/cm²)に付し、30 mlずつ分取して9番目から

マススペクトル:

$M/Z (\%)$ 190 (43, M^+),
 133 (100), 105 (89),
 77 (69)

実施例 3

具体例2で得た(−)-3-(3-メトキシフェニル)-2-フェニル-1,5,6,7-テトラヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール 1.0 gをアルゴン置換し、無水エーテル 10 mlを加えて溶解させた後、室温で搅拌下 1.6 M n-ブチルリチウム 2.13 mlを滴下し4時間搅拌した。この溶液を−100 °Cに冷却した後、n-バレルアルデヒド 0.54 mlの無水エーテル (2 ml) 溶液を滴下し、さらに−100 °Cで2.5時間搅拌した。この反応液に−100 °Cで飽和塩化アンモニウム溶液を加え、エーテルで抽出 (10 ml × 2)、エーテル層に0 °Cで2%塩酸 34 mlを加えて1時間搅拌した。次いで、この反応液をエーテルで抽出 (100 ml × 2)、水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶

媒を減圧除去して黄色油状物質を得た。これをフラッショナルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230-400メッシュ、約160g; 径4.5cm、長さ20cm; 酢酸エチル:ベンゼン=1:5:0.2kg/cm²)に付し、50mLずつ分取して10番目から14番目のフラクションを合併し、無色油状物質の(-)-3-ブチル-1-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-オキサインドン250mgを得た(収率33%)。

比旋光度: $[\alpha]_D = 35.5^\circ$ ($c = 0.7, \text{CHCl}_3$)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{cm}^{-1}}$:

3416, 2952, 2925, 2864,
1604, 1486, 1462, 1440,
1314, 1266, 1032, 1004,
936, 772

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):
0.88, 0.90 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$),
1.10-1.55 (4H, m),
1.55-1.80 (1H, m),
1.90-2.15 (1H, m),

た後、水酸化ナトリウム230mgの水2mL-メタノール0.5mL溶液を室温で加え、さらに(-)-3-ブチル-1-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-オキサインドン137mgのメタノール(2.8mL)溶液を加えて室温で1時間攪拌した。この反応液をセライト滤過し、さらに少量のメタノールおよび水で洗つた後、滤液の溶媒を減圧除去し、次いで水冷下2N硫酸3mLを加え、エーテルで抽出(50mL×2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄色油状物質を得た。これをフラッショナルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230-400メッシュ、約100g; 径3.5cm、長さ20cm; クロロホルム:0.2kg/cm²)に付し、30mLずつ分取して5番目から10番目のフラクションを合併し、(-)-4-メトキシ-3-ブチルフタリド103mgを得た(収率76%)。

3.52, 3.58 (1H, d, $J = 8.3, 7.6 \text{ Hz}$, D_2O 添加で消失),

3.82, 3.83 (3H, s),

5.22, 5.49

(1H, dd, $J = 2.9, 7.8 \text{ Hz}$, m),

6.36, 6.46

(1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, m),

6.82 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$),

7.00 (1H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$),

7.30 (1H, dd, $J = 7.3, 7.8 \text{ Hz}$)

マススペクトル:

M/Z (%) 222 (44, M⁺),
205 (10), 204 (10),
175 (26), 166 (100),
161 (34), 135 (54),
121 (35), 107 (24),
91 (27), 79 (72),
77 (68), 65 (20),
43 (37)

次に、硝酸銀490mgを水1.3mLに溶解させ

比旋光度: $[\alpha]_D = 44.8^\circ$ ($c = 2.5, \text{CHCl}_3$)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{cm}^{-1}}$:

2948, 2920, 2856, 1770,
1612, 1492, 1466, 1436,
1320, 1274, 1168, 1114,
1092, 1040, 1006, 966,
914, 810, 754, 652

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):
0.88 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
1.10-1.45 (4H, m),
1.57-1.83 (1H, m),
2.10-2.37 (1H, m),
3.97 (3H, s),
5.53 (1H, dd, $J = 3.1, 7.6 \text{ Hz}$),
7.32 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$),
7.38 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$),
7.56 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8 \text{ Hz}$)

マススペクトル:

M/Z (%) 220 (14, M⁺),

163(100), 135(20),
120(2), 107(2),
92(3), 77(6)

$$\text{阻害率} = \frac{A - B}{A} \times 100 (\%)$$

A: 実施例で得た化合物を含まない場合の収縮度

B: 実施例で得た化合物添加の場合の収縮度

その結果、実施例1および3で得た化合物の阻害率は、それぞれ20.4%および29.7%であり、プロスタグランジンF₂α阻害作用が確認された。

本発明の化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は常法に従って製造される。錠剤は本発明の化合物をゼラチン、でん粉、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、滑石、アラビアゴム等の製剤学的賦

本発明の化合物はプロスタグランジンF₂α阻害作用を有し、医薬品として有用である。このことについて実験例を挙げて説明する。

実験例

ウイスター系雌性ラットの卵巢を摘出し、その約3週間後に子宮角を摘出した。各子宮角をマグヌス管につるし、気泡を通じ25℃に保つたロツクリーリンガー液に没して、プロスタグランジンF₂αの添加による収縮をペンレコーダーで記録した。実施例1および3で得た化合物は最終濃度が5×10⁻⁸g/mlとなるようにエタノールに溶解し、プロスタグランジンF₂αを添加する3~5分前に添加した。その収縮の結果より実施例で得た化合物のプロスタグランジンF₂α阻害率を次式により算出した。

形剤と混合し賦形することにより製造され、カプセル剤は、本発明の化合物を不活性の製剤充填剤、もしくは希釈剤と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質ゼラチンカプセル等に充填することにより製造される。シロップ剤、エリキシル剤は、本発明の化合物をショ糖等の甘味剤、メチルおよびプロピルパラベン類等の防腐剤、着色剤、調味剤、芳香剤、補助剤と混合して製造される。

非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、デキストロース水溶液、プロピレン glycol 等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてよい。また、この非経口剤は安定性の点から、アンプル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

特許出願人 株式会社 津村順天堂

代表者 津村

昭

